

Nikolaus Fürg

Das Plattenepithelkarzinom
der Mundhöhle
unter besonderer Berücksichtigung
der nicht-operativen Therapie

Diss. München
1903



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554013_0087

Aus der Klinik und Poliklinik für
Kieferchirurgie der Universität
München
Direktor: Prof.Dr.Dr.D.Schlegel

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle
unter besonderer Berücksichtigung der
nicht-operativen Therapie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München
vorgelegt von
Dr.med.dent.Nikolaus Fürg, geb.Brückl
aus
Landshut
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.Dr.D.Schlegel

Dekan: Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen

Prüfung: 05.07.1983

Meinen lieben Eltern,
meiner Frau Hildegard und
meinem Sohn Maximilian
in Dankbarkeit

Inhalt

- I. Einleitung
- II. Literatur
 - 1. Definitionen (TNM, DÖSAK, MSR)
 - 2. Zytostatische Therapie
- III. Material und Methode
 - 1. Das Wiener Tumorstamm- und Verlaufsblatt
 - 2. TNM-Klassifizierung
 - 3. Aufteilung des Krankengutes
- IV. Ergebnisse
 - 1. Alter, Geschlecht und Lokalisation
 - 2. Tumorgröße, Infiltrationsgrad und Knochendestruktion
 - 3. Lymphknotenbefund und histologischer Differenzierungsgrad
 - 4. Überlebenszeit
- V. Diskussion

Literaturverzeichnis

I. Einleitung

Im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich stellt das Karzinom klinisch die bedeutsamste und häufigste aller bösartigen Neubildungen dar. Nach gültiger Pathologenansicht ist das Karzinom ein epitheliales Gewächs von destruierendem Wachstum, dessen klinisches Erscheinungsbild von Gewebsvermehrung und Gewebszerstörung gekennzeichnet ist. Unbehandelt führt das Karzinom zu Metastasen und schließlich zum Tod des Tumorträgers.

Den Berechnungen des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden (1976) zufolge waren in den Jahren 1952 bis 1974 in der Bundesrepublik Deutschland pro Jahr 1,4 bis 2,2 Sterbefälle auf 100 000 Einwohner an bösartigen Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens zu verzeichnen (SCHMIDSEDER, 1981). Da in der Bundesrepublik keine zentrale Erfassung der Tumorerkrankungen erfolgt, können auch keine genauen Angaben über die sogenannte Inzidenz, das heißt die Anzahl der Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner pro Jahr, gemacht werden. Eine Auswertung der staatlichen Tumorstatistik der DDR der Jahre 1959/60 und 1964/65 ergibt eine Inzidenz von 3,85, wobei die sogenannte relative Inzidenz, das ist der Anteil oropharyngealer Tumoren an der Gesamtzahl der Geschwulsterkrankungen, bei 1,4% liegt (ANDRÄ et al., 1972). Die Inzidenz des Mundhöhlenkarzinoms variiert in Abhängig-

keit von der geographischen Lage, von der Rasse, von den Gebräuchen und nicht zuletzt von den Umweltbedingungen her erheblich. Sie beträgt nach WATERHOUSE (1976) altersangeglichen bei Männern zum Beispiel für Hamburg 3,1, für die DDR 4,6, für Spanien 11,3, für die USA (Iowa) 9,2, für Indien (Bombay) 19,6 und für Kanada (Neufundland) sogar 29,9, wobei der rassische Unterschied besonders deutlich wird in Singapur zwischen den Indern mit 12,7 und den Chinesen mit 4,0. PINDBORG (1965, 1980) konnte nachweisen, daß diese hohe Inzidenz in Indien auf die jahrelange Einwirkung exogener Faktoren wie Betelnuß- und Tabakkauen und ferner Bidirauchen zurückzuführen ist. SCHLEGEL (1973) weist in diesem Zusammenhang auch auf das Keeyo-Rauchen in ganz Südostasien hin sowie auf die erhöhte Erkrankungsrate bei chronischem Alkoholabusus.

Entscheidend für die Prognose eines Karzinompatienten sind der Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie die sich anschließenden Behandlungsmaßnahmen, welche ein hohes Maß an Wissen, Verantwortung und Mitgefühl dem Patienten gegenüber erfordern. Da sich Therapieformen an Erfolgsstatistiken zu orientieren haben, ist es Ziel dieser Arbeit, ein größeres Krankengut mit der Diagnose Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle statistisch aufzuarbeiten, wobei jene Patienten, bei denen eine chirurgische Therapie aus unterschiedlichen Grün-

den nicht mehr durchgeführt worden ist, besondere Berücksichtigung finden sollen.

II. Literatur

Die Literatur über das Mundhöhlenkarzinom ist heute kaum mehr zu überblicken, weshalb hier nur zwei Aspekte hervorgehoben werden sollen, nämlich das TNM-System und die zytostatische Therapie.

Leistungsvergleiche der einzelnen Therapieformen und Therapiezentren erfordern exakte Kriterien für die Klassifizierung des Tumorbefundes. Dies war das Ziel der Schinzschen Schule, auf deren Bemühungen das TNM-System zurückgeht (SCHLEGEL und WINTER, 1982). 1960 wurde von der Union Internationale contre le Cancer (U.I.C.C.) unter Verwendung des TNM-Systems eine systematische Klassifizierung geschaffen, welche von SPIESSL (1966, 1968) auf das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle angewandt wurde. Da die Morbidität des Mundhöhlenkarzinoms in Mitteleuropa rund 5 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner und Jahr beträgt, reicht das Krankengut auch großer Kliniken für sich allein nicht aus, um Untersuchungen dieser Erkrankung mit ausreichenden Fallzahlen abzusichern. Dieser Sachverhalt war 1966 unter anderem Anlaß für die Gründung des Deutsch-Österreichisch-Schweizerischen Arbeitskreises für Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich (DÖSAK) durch SPIESSL (Basel) und FRIES (Linz). Seither befaßt sich die Arbeitsgruppe für Mundhöhlenkarzinome mit einer multizentrischen retrospektiven

Beobachtungsstudie, deren Ergebnisse laufend veröffentlicht wurden (FRIES et al., 1976, 1977, 1978, 1978, 1979, 1979, 1979; PLATZ et al., 1980, 1982; PLATZ, 1981). Spezielle Zielsetzungen waren dabei die Überprüfung vorhandener Klassifizierungsmodelle, die Analyse prognostisch relevanter Faktoren der Tumorkrankheit sowie die Erstellung eines Prognoseindex zur individuellen und kollektiven Prognosestellung. So wurde das Datenmaterial von 1021 Patienten aus 13 Kliniken unter Verwendung der modernsten verfügbaren Methoden der Informatik und Statistik (HUDEC, 1980) ausgewertet, wobei sich von insgesamt 18 analysierten Faktoren schließlich 6 als für die Prognose relevant erwiesen: Größe, Infiltrationsgrad, histologischer Differenzierungsgrad und Organlokalisation des Primärtumors, die Kombination aus Evidenz plus klinischer Aspekt plus Fixationsgrad der regionären Lymphknoten und tumorspezifisch das Alter des Patienten (PLATZ 1981; PLATZ et al., 1982a). Der aufgrund dieser 6 Faktoren erstellte Prognoseindex (PLATZ et al., 1982c) für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx bedeutet in der klinisch-therapeutischen Krebsforschung einen wesentlichen Fortschritt. Er ermöglicht nämlich in der klinischen Praxis adäquate kollektive und individuelle Prognosestellungen und erlaubt die Bildung von prognostisch homogenen

Patientengruppen, welche als Voraussetzung für kontrollier- te klinische Studien exakte Therapievergleiche erst mög- lich machen.

In Ermangelung einer exakten Klassifizierung und eindeuti- ger Definitionen differieren die in der Literatur angege- benen Erfolgs- oder Heilungszahlen bzw. 5-Jahres-Überle- bensziffern erheblich und sind nur sehr bedingt untereinan- der vergleichbar. So geben FRAZELL und LUCAS (1962) bei- spielsweise für das Zungenkarzinom eine 5-Jahres-Überle- bensrate von 30% bei kombiniert chirurgisch-radiologischer und von 13% bei alleiniger radiologischer Behandlung an. ARNAL (1968) errechnete in einer großen Statistik aus einer Gesamtzahl von 6 706 Fällen den beiden Therapiefor- men entsprechend 36,4% und 26,8%. FLETSCHER (1966) gibt Dauerheilungsziffern bei alleiniger Bestrahlung bis 44% und ZUPPINGER von 46% an. Die besten Ergebnisse für die chirurgisch-radiologische Kombinationstherapie geben MENDELSON et al. (1976) mit 69% an. Diese extrem günsti- ge Überlebensrate wurde aber nur dadurch erreicht, daß alle Patienten, welche sich der Nachkontrolle entzogen und zwischenzeitlich an anderen Krankheiten verstarben, nicht in die Statistik mit einbezogen wurden. Dieses Beispiel mag zeigen, wie ungemein wichtig klare Definitionen sind. So empfiehlt die U.I.C.C. (1974) bei der Präsentation von

Endergebnissen die Mindestüberlebensrate (minimal survival rate=MSR) zu wählen, welche sämtliche behandelten und unbehandelten Patienten einschließt und von der Annahme ausgeht, daß alle nicht mehr erfaßbaren Patienten verstorben sind, wobei das Kontrolljahr dann als Todesdatum eingesetzt wird. Unter diesen Konditionen ergibt sich in einer DÖSAK-Studie über das Mundhöhlenkarzinom (SPIESSL et al., 1973) eine Mindestüberlebensrate von 21,1%, die durch die Untersuchungen von KOCH (1974) an 421 Fällen aus der Westdeutschen Kieferklinik in Düsseldorf mit 29,7% in etwa bestätigt wird.

Die klassische Therapie des Mundhöhlenkarzinom besteht in der chirurgischen, radiologischen und kombiniert chirurgisch-radiologischen Behandlung. Die Literatur hierzu und insbesondere auf chirurgischem Sektor ist überaus umfangreich, weshalb hier nur auf wenige Arbeiten verwiesen werden kann (CRILE, 1906; REHRMANN, 1951; CONLEY, 1952; SPIESSL, 1966; REHRMANN et al., 1968; u.a.m.). "Definitionen zum radikalchirurgischen Vorgehen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle" hat BIER (1982) im Rahmen des DÖSAK herausgegeben. Mit den oben angeführten Überlebensraten sind die Leistungsergebnisse und auch -grenzen aufgezeigt, die mit den herkömmlichen Behandlungsmethoden zu erzielen sind. Als dritte Säule in der Tumorthherapie ist in den

letzten Jahren in zunehmendem Maße die Chemotherapie eingesetzt worden, insbesondere bei den inoperablen und inkurablen Fällen. KLOPP et al. und BIERMANN et al. regten 1950 an, zytostatisch wirksame Substanzen bei regional begrenzten bösartigen Geschwülsten in die den Tumor versorgende Stammarterie zu injizieren, da sie im Vergleich zur intravenösen Applikation eine gesteigerte Wirkung festgestellt hatten. In diesem Zusammenhang sei auch auf die experimentellen Studien von SCHLEGEL(1968) zur lokalen Konzentrationserhöhung hingewiesen. Von SULLIVAN et al. wurde hierfür der Folsäureantagonist Amethopterin, bekannt unter dem Handelsnamen Methotrexat, verwendet. Da die toxischen Allgemeinwirkungen speziell dieser Substanz durch die gleichzeitige intramuskuläre Gabe von Folsäure (Citrovorumfaktor) weitgehend zu kompensieren bzw. zu verhindern sind (SULLIVAN et al., 1959), bot sich hiermit ein ideales Medikament für eine intensive zytostatische Therapie an. Nach GANZ (1968) kann mit der intraarteriellen Methotrexatbehandlung in etwa 40% der Fälle eine objektivierbare partielle Tumorregression beobachtet werden. Nach einer Stagnation von ein bis drei Monaten setzt jedoch das Tumorwachstum erneut und dann auch vehement wieder ein.

Auf der Suche nach neuen Substanzen im Kampf gegen den

Krebs entdeckte UMEZAWA 1965 das Antibiotikum Bleomycin (UMEZAWA et al., 1966), dessen chemische Struktur er 1978 endgültig aufschlüsseln und das er 1981 vollständig synthetisieren konnte (UMEZAWA, 1982). In der Zwischenzeit konnten die Wirkungsweise und die molekularbiologischen Angriffspunkte des Bleomycins weitgehend aufgeklärt werden. So hemmt Bleomycin unter anderem die DNA- und RNA-Synthese (SUZUKI et al., 1968). An der DNA kommt es ferner zu Strangbrüchen, die allerdings nach Absetzen des Medikamentes wieder repariert werden (MÜLLER et al., 1972). Die Zellproliferation wird am Übergang zwischen S- und G₂-Phase gehemmt (SCHMIDSEDER, 1981). UMEZAWA et al. konnten 1972 nachweisen, daß Bleomycin organspezifisch in Niere, Leber, Haut und Lunge angereichert und in den einzelnen Organen unterschiedlich rasch inaktiviert wird. Die Inaktivierung, die in Haut und Lunge langsamer vonstatten geht als in anderen Organen, ist auf ein Enzym zurückzuführen, das in die Gruppe der Aminopeptidasen einzureihen ist (UMEZAWA et al., 1972). UMEZAWA fand des weiteren heraus, daß Bleomycin in Sarkomen rascher inaktiviert wird als in Karzinomen, worin mit ein Grund für das gute Ansprechen von differenzierten Plattenepithelkarzinomen auf Bleomycin zu sehen ist. Diese Untersuchungen über die Verteilung bzw. Inaktivierung von Bleomycin weisen nicht nur auf die Gründe für die Ansprechbarkeit verschiedener

Tumorarten, sondern auch auf Organe hin, an denen es zu toxischen Erscheinungen kommen kann. Es wird angenommen, daß das Bleomycin-inaktivierende Enzym in direkter quantitativer Beziehung zum Auftreten toxischer Erscheinungen steht. Darüberhinaus konnte UMEZAWA (1975) die klinische Beobachtung, daß eine toxische Wirkung von Bleomycin in Haut und Lunge bei älteren Patienten häufiger als bei jüngeren auftritt, durch tierexperimentelle Untersuchungen an Mäusen bestätigen. Ein großer Vorteil des Bleomycins besteht darin, daß es keine Knochenmarkschäden verursacht und keine immunsuppressive Wirkung (YAMAKI et al., 1969; OHNO et al., 1971) zeigt, was auf eine Inaktivierung von Bleomycin in Knochenmark, Milz und Lymphzellen zurückgeführt werden könnte (UMEZAWA, 1975).

Nach erster klinischer Anwendung in Japan von ICHIKAWA et al. (1967, 1969) und ISHIZUKA et al. (1967) wurde Bleomycin vor gut 10 Jahren an deutschen Kliniken eingeführt und hat heute seinen festen Platz in der chemotherapeutischen Behandlung von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches und der Haut, des kleinzelligen Bronchialkarzinoms, der Lymphogranulomatose sowie der Hodentumoren. Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich zeigen nach BLUM et al. (1973) eine Ansprechrate auf Bleomycin von 31%, wobei etwa die Hälfte davon eine 25 - 50%ige Verkleinerung des

Tumors zeigte. Diese Autoren weisen allerdings auch darauf hin, daß die mittlere Remissionsdauer sehr kurz sei, noch kürzer als jene, die vergleichsweise berichtet wurde bei der Therapie mit Methotrexat (CARTER und BLUM, 1976). RYGARD und HANSEN (1976) stellten bei 138 Patienten mit hochdifferenzierten Plattenepithelkarzinomen nach den Kriterien von KARNOFSKY (1961) in 19,5% der Fälle eine Totalremission mit einer Remissionsdauer von fünf bis elf Monaten fest.

Es lag nun nahe, durch Kombination von Bleomycin und Methotrexat, zwei Medikamenten, die auf das Plattenepithelkarzinom besonders wirksam sind, eine therapeutische Leistungssteigerung zu versuchen (BITTER, 1973; LOKICH und FREI, 1974; BONADONNA et al., 1976). Mit einer solchen Kombinationsbehandlung konnte BITTER (1975) eine vollständige Remission von Karzinomen der Mundhöhle in 65% und BONADONNA et al. (1976) in 62% der Fälle erreichen. Eine weitere Leistungssteigerung erhofften sich BITTER und BIER (1978) durch die intraarterielle Perfusion und BIER et al. (1979) durch die intratumorale Injektion von zytostatischen Substanzen. Da sich aber einerseits die Konzentrationsverhältnisse bei intraarterieller Perfusion mit zunehmender Dauer jenen bei intravenöser Applikation angleichen, andererseits zur voll-

ständigen Geschwulstvernichtung eine Langzeitexposition erforderlich ist, stellt die intraarterielle Perfusion keinen Vorteil mehr dar. Auch die intratumorale Injektion brachte keine wesentliche Leistungssteigerung und konnte sich klinisch nicht durchsetzen. SCHMIDSEDER (1981) konnte mit radioaktiv-markiertem Bleomycin nachweisen, daß durch die superselektive intraarterielle Applikation eine höhere Konzentration im Tumor erreicht werden kann. Diese Methode ist jedoch nicht indiziert bei großen Tumoren, die sich über das Stromgebiet eines einzelnen Astes der Arteria carotis externa hinaus ausdehnen. Auch die Kombinationsbehandlung Bleomycin-Strahlentherapie wurde empfohlen. JÖRGENSEN (1972) konnte dabei einen synergistischen Effekt experimentell nachweisen. BERDAL et. al. (1973) konnte in einer klinischen Studie bei 140 Patienten mit rezidivierenden Larynxkarzinomen in beinahe 50% der Fälle eine vollständige Regression beobachten. 1977 versuchte ESSER den Arretierungseffekt des Bleomycins in der radiosensiblen G₂-Phase bei der Proliferation der Tumorzellen auszunutzen mit der sogenannten "synchronisierten" Radiotherapie. Eine synchronisationsbedingte Effektivitätssteigerung konnte jedoch klinisch nach Langzeitbeobachtung nicht belegt werden (ESSER et al. 1979).

Durch eine Kombinationsbehandlung von Bleomycin, Metho-

trexat und Kobalt 60 in zeitlich intermittierender Form konnte PLATZ und GARANTZIOTIS (1979) bei 16 Patienten mit inoperablen Mundhöhlenkarzinomen in 56% der Fälle totale, in 19% teilweise und in 25% keine Remissionen erzielen. Das durchschnittliche rezidivfreie Intervall beträgt dabei 6,1 Monate und die durchschnittliche Überlebenszeit 9,8 Monate.

Aufgrund der guten Erfahrungen in der Anwendung des Bleomycins wurde dieses Zytostatikum von LÜBBE et al. (1976) auch prä- und perioperativ eingesetzt. In zwei Gruppen von jeweils 32 Patienten konnte nachgewiesen werden, daß sowohl nach präoperativer als auch nach prä- und postoperativer Bleomycinmedikation bei uneingeschränkter Radikalität des operativen Vorgehens der Anteil an rezidiv- und metastasenfremen Patienten über den Heilungsquoten einer vergleichbaren rein chirurgisch behandelten Gruppe liegt. Die perioperative Bleomycingabe führte dabei zu weniger Rezidiven und Fernmetastasen als die präoperative Applikation. Eine kurative Behandlung nur mit Bleomycin allein ist nicht erfolgversprechend, da in allen Operationspräparaten noch Tumorzellen nachgewiesen werden konnten (LÜBBE et al., 1976).

Der überaus interessante Vergleich einer postoperativen Chemotherapie unter Anwendung von Bleomycin, Methotrexat und Vincristin mit einer postoperativen Kobalt-60-Bestrahlung

lung bei Patienten mit fortgeschrittenen Mundhöhlenkarzinomen in einer randomisierten Studie zeigte nach zweijährigem Verlauf bei Zugrundelegung der Kriterien der minimal survival rate (MSR) bezüglich der Rezidivprophylaxe eine eindeutige Überlegenheit der Chemotherapie gegenüber der Radiatio, weshalb die Studie abgebrochen wurde (BITTER, 1979).

Als Nebenwirkungen einer Bleomycintherapie kommen am häufigsten Veränderungen der Haut vor in Form von Schleimhautulcera der Mundhöhle, Alopezien, Hyperpigmentierungen, Hyperkeratosen, Ulzerationen, Rötung und Jucken, Taubheitsgefühl und Hyperästhesien sowie Blutungen. Diese Nebenwirkungen zwingen aber praktisch nie zu einem Abbruch der Therapie im Gegensatz zu den Veränderungen an der Lunge, wo eine Fibrose entstehen und zum Tode des Patienten führen kann. Pulmonale Veränderungen werden von BLUM et al. (1973) in 10% der Fälle angegeben. Durch die Anreicherung von Bleomycin in der Lunge kommt es nach HÖLTJE und BÜCKHARDT (1977) zu Endothelschäden und dadurch zur Gerinnungsaktivierung und Thrombenbildung in der terminalen Lungenstrombahn, weshalb sie eine gleichzeitige Antikoagulationstherapie dringend empfehlen. Dadurch kann zwar der primäre Gefäßschaden nicht umgangen werden, wohl aber die Thrombenbildung und ihre Folgen, womit der Schweregrad des multifaktoriellen Lungenschadens um eine wichtige Komponente

reduziert werden kann.

Die Verminderung der Toxizität bei erhaltener oder gesteigerter Wirksamkeit, das heißt ein gesteigerter therapeutischer Index, ist derzeit ein Hauptziel der Eleomycinforschung (OKA, 1982). Mit dem Peplomycin, eine von 300 Substanzen der zweiten Eleomycin-Generation, scheinen sich zwar neue und bessere therapeutische Möglichkeiten abzuzeichnen, dennoch aber dürften wir von einer Lösung des Jahrhundertproblems "Krebs" noch weit entfernt sein.

III. Material und Methode

Das untersuchte Krankengut umfaßt 190 Patienten der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Dabei handelt es sich um Patienten, die einen Primärtumor aufgewiesen und bezüglich ihrer Tumorerkrankung außerhalb dieser Klinik noch keine Therapie erfahren haben. Berücksichtigt wurden nur verhornende und nicht verhornende Plattenepithelkarzinome der Lippen und der Mundhöhle. Es erfolgte eine ausschließlich retrospektive Auswertung der Tumorkartei der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie. Der Behandlungszeitraum erstreckt sich vom 01.01.1970 bis zum 31.12.1982, der Beobachtungszeitraum vom 01.01.1970 bis zum 31.03.1983. Die Dokumentation erfolgte unter Verwendung der sogenannten "Wiener Tumorstamm- und Verlaufsblätter" (ALTH et al., 1971), die im folgenden abgebildet sind (Abb.1-5).

3 2 9 9 7					KRAKENSGESICHTS NUMMER					JAHR	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

UNIVERSITÄTSKLINIKEN
für
HNO-Krankheiten Kieferchirurgie Strahlentherapie
Vorstand: Prof. Dr. O. Novotny Vorstand: Prof. Dr. R. Ulrik Vorstand: Prof. Dr. K. H. Kärcher
TUMORSTAMMBLATT

FAMILIENNAME																											
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37			

VORNAME, TITEL																											
38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59						

MÄDCHENNAMEN											
60	61	62	63	64	65						

STAND
1 ledig
2 verheiratet
3 verwitwet
4 geschieden

GEBURTSDATUM			
TAG	MONAT	JAHR	
67	68	69	70
71	72		

GESCHLECHT
1 männlich
2 weiblich

wenn
Mehrling,
wiegefter
bei Geburt,
sonst 0

0 I. Aufnahme
1 I. Wiederaufnahme
2 II. Wiederaufnahme
3 III. Wiederaufnahme
4 IV. Wiederaufnahme
nach bei Wieder-
aufnahme
wegen Rezidiv
(TR, N, NR, M)

3 2 9 9 8					DUPL.						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

POSTLEITZAHL					WOHNORT																			
13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34			

STRASSE, GASSE, PLATZ, NR.																				
35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55

AUFNAHME		
TAG	MONAT	JAHR
56	57	58
59	60	61

AUFNAHME ZAHL						
62	63	64	65	66	67	68

Entlassung durch:
1 Primär Arzt
2 Facharzt
3 von selbst
4 Zentransfer

ENTLASSUNG		
TAG	MONAT	JAHR
70	71	72
73	74	75

Diagnose:

3	2	9	9	9		DUPL.								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			

Art der Erhebung:

Retrospektiv	150
Prospektiv	151

Bisherige Behandlung außerhalb dieser Klinik:

(Nur bei Erstaufnahme auszufüllen!)

keine	152
Operation	153
Bestrahlung	154
Cytostatica	155
Sonstiges	156
Unklar	157

Primär Tumor:

nein	158
ja	159
Rezidiv	160

Lokalisation

4. Etage:	knöcherne Nase	161
	vorderes Siebbein	162
	Kieferhöhlendach	163
	Stirnhöhle	164
	Orbita	165
	hinteres Siebbein	166
	Keilbein	167

3. Etage:

knorpelige Nase	168
Nasenseptum	169
Vestibulum nasi	170
Nasenmuscheln	171
Nasenboden	172
Epipharynx, Dach	173
Epipharynx, Hinterwand	174
Epipharynx, Seitenwand	175
Kieferhöhle, laterale Wand	176
Kieferhöhle, Hinterwand	177
Kieferhöhle, mediale Wand	178
Kieferhöhle, Vorderwand	179
Kieferhöhle, Boden	180

2. Etage:

Harter Gaumen	181
Alveolarfortsatz, Oberkiefer	182
Sulcus buccomaxillaris	183
Weicher Gaumen und Uvula	184
Oberlippenschleimhaut	185
Mundwinkelschleimhaut	186
Oberhalb der Interkalarielinie:	
Planum buccale	187
Pterygotemporale Impression	188
Tonsille und Gaumenbögen	189
Pharynxwand	190

1. Etage:

Sulcus buccomandibularis	191
Alveolarfortsatz, Unterkiefer	192
Sulcus circumlingualis	193
Zungenunterfläche	194
Zungenrand	195
Zungenrücken	196
Unterlippenschleimhaut	197
Unterhalb der Interkalarielinie:	
Planum buccale	198
Pterygotemporale Impression	199
Tonsille und Gaumenbögen	200
Pharynxwand	201

Bezirk:

Praecanin	202
Postcanin	203
Postmolar	204

Hypopharynx:

Sinus piriformis	205
Epiglottisrand	206
Laryngeale Epiglottisfalte	207
Aryepiglottische Falte	208
Pharyngoepiglottische Falte	209
Postcricoidregion	210
Interaryepend	211
Hypopharynxhinterwand	212

Larynx:

Petiolusregion	213
Taschenband	214
Ventriculus Morgagni	215
Stimmband, beweglich	216
Stimmband, fixiert	217
vordere Kommissur	218
subglottische Region	219

Trachea:

220

Oesophagus:

Oberes Drittel	221
Mittleres Drittel	222
Unteres Drittel	223
Vorderwand	224
Hinterwand	225
Circulär	226

Ohren:

Helix	227
Anthelix und Fossa triangularis	228
Tragus	229
Cavum conchae	230
Lobulus	231
retroauriculäre Region	232
knorpeliger Gehörgang	233
knöcherner Gehörgang	234
Paukenhöhle	235
pneumatische Räume	236

Äußere Haut:

behaarte Kopfhaut	237
Stirnhaut	238
Oberlid	239
Unterlid	240
Nasenrücken und Nasensteg	241
Wangenhaut	242
Oberlippe	243
Unterlippe	244
Halshaut	245
Sonstiges	246

Speicheldrüsen

Parotis	247
Submandibularis	248
Sublingualis	249

Sublinguale Seite:

rechts	250
links	251
median	252

Tumorstadien:

Tumor in situ	253
bis 1 cm	254
bis 2 cm	255
bis 3 cm	256
bis 4 cm	257
bis 5 cm	258
bis 6 cm	259
bis 7 cm	260
bis 8 cm	261
bis 9 cm und mehr	262

Infiltrationsgrad:

oberflächlich	263
tief	264
in die Umgebung penetrierend	265

Knochendestruktion:

kein	267
ja	268
unklar	269

Riesenzellgeschwulst, peripher	399	B. Halslymphknoten rechts:	
Riesenzellgeschwulst, zentral	400	a) operativ:	463
Epulis congenita	401	submandibulär - submental	464
Fibrom	402	Neckdissektion	465
Protheserfibrom	403	palliativ oder nicht radikal	466
Zentrales Fibrom	404	unklar (nur für Katamnese!)	467
Ossifizierendes Fibrom	405	b) Bestrahlung:	468
Fibröse Dysplasie	406	präoperativ	468
Fibrosarkom	407	postoperativ	469
Spindelzell Sarkom	408	nur bestrahlt	470
Polymorphzelliges Sarkom	409	Qualität:	471
Myxom	410	Oberflächentherapie	471
Myxosarkom	411	Röntgen (konventionell)	472
Chondrom	412	Caesium	473
Chondrosarkom	413	Co ⁶⁰ (Teletherapie)	474
Osteoid-Osteom	414	Elektronentherapie	475
Osteom	415	ultraharte Röntgenstrahlen	476
Osteosarkom	416	Isotope lokal	477
Ewingsarkom	417	Quantität:	478
Leyomyom	418	curative Dosis	478
Leyomyosarkom	419	nicht curative Dosis	479
Rhabdomyom	420	palliative Dosis	480
Rhabdomyosarkom	421	C. Halslymphknoten links:	
Lipom	422	a) operativ:	481
Haemangiom	423	submandibulär - submental	482
Lymphangiom	424	Neckdissektion	483
Haemangioendothelium	425	palliativ oder nicht radikal	484
großfollikuläres Lymphem	426	unklar (nur für Katamnese!)	485
Lymphosarkom	427	b) Bestrahlung:	486
Leukämien	428	präoperativ	486
Plasmocytom	429	postoperativ	487
multiples Myelom	430	nur bestrahlt	488
Lymphogranulom	431	Qualität:	489
Retothelsarkom	432	Oberflächentherapie	489
Sonstiges	433	Röntgen (konventionell)	490
b) Lymphknoten:		Caesium	491
rechts negativ	434	Co ⁶⁰ (Teletherapie)	492
links negativ	435	Elektronentherapie	493
positiv rechts	436	ultraharte Röntgenstrahlen	494
positiv links	437	Isotope lokal	495
Kontraindikation für Therapie:		Quantität:	496
a) von Seiten des Patienten:		Curative Dosis	496
Operation abgelehnt	438	nicht curative Dosis	497
Bestrahlung abgelehnt	439	palliative Dosis	498
Cytostatica abgelehnt	440	D. Fernmetastasen:	
b) von Seiten des Arztes:		a) operativ:	499
inoperabel	441	radikal	500
inoperabel weg. schlecht. Allgem.-Zust.	442	nicht radikal	501
Inirradiabel	443	palliativ	501
strahlenvorbelastet	444	unklar (nur für Katamnese!)	502
Sonstiges	445	b) Bestrahlung:	503
Therapie:		präoperativ	503
A. Tumor		postoperativ	504
a) operativ:		nur bestrahlt	505
radikal	446	Qualität:	506
nicht radikal	447	Oberflächentherapie	506
palliativ	448	Röntgen (konventionell)	507
unklar (nur für Katamnese!)	449	Caesium	508
b) Bestrahlung:		Co ⁶⁰ (Teletherapie)	509
präoperativ	450	Elektronentherapie	510
postoperativ	451	ultraharte Röntgenstrahlen	511
nur bestrahlt	452	Isotope lokal	512
Qualität:		Quantität:	513
Oberflächentherapie	453	curative Dosis	513
Röntgen (konventionell)	454	nicht curative Dosis	514
Caesium	455	palliative Dosis	515
Co ⁶⁰ (Teletherapie)	456	Cytostatische Therapie:	
Elektronentherapie	457	a) prophylaktisch	516
ultraharte Röntgenstrahlen	458	therapeutisch	517
Isotope lokal	459	palliativ	518
Quantität:		b) peroral	519
curative Dosis	460	parenteral	520
nicht curative Dosis	461	lokal	521
palliative Dosis	462		

Damit wurden folgende allgemeine Angaben festgehalten: Krankengeschichtsnummer, Familien- und Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der ersten stationären Aufnahme und der Entlassung aus dieser stationären Behandlung, die Diagnose sowie die TNM-Formel. Bezüglich des Primärtumors wurden dann unter Zugrundelegung des Lokalisationsschemas von FRIES (1968, s. Abb. 6-9) folgende Kriterien ermittelt: Die Etagenlokalisation des Tumors, der Bezirk und die Seitenlokalisation, wobei jeweils das Tumorzentrum ausschlaggebend war, ferner die Tumorgroße in Zentimeter, der Infiltrationsgrad, wobei "oberflächlich" eine Infiltrationstiefe von weniger als 5 mm, "tief" eine Infiltrationstiefe von mehr als 5 mm und "in die Umgebung penetrierend" den Befall benachbarter Lokalisationen und Organe bedeuten, und schließlich wurden eine eventuell vorhandene röntgenologisch gesicherte Knochendestruktion sowie der Sicherungsgrad für die Diagnose des Primärtumors dokumentiert.

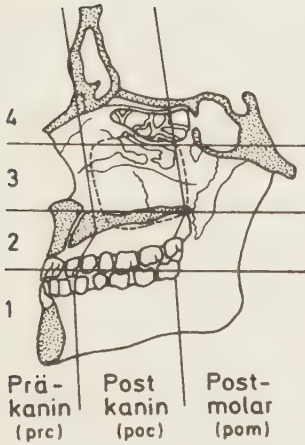


Abb. 6 Sagittale Ansicht

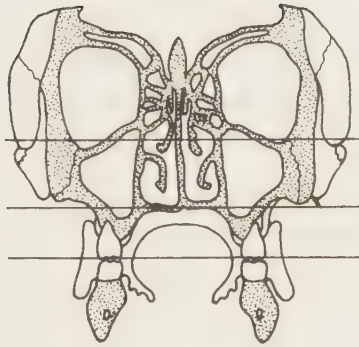


Abb. 7 Frontale Ansicht

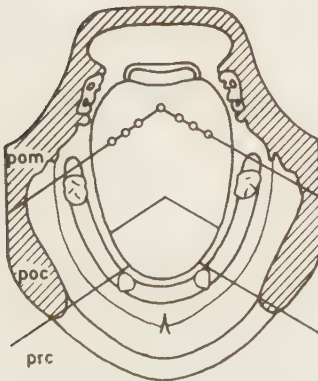


Abb. 8 Aufsicht auf die 1. Etage mit den Bezirken präcanin, postcanin und postmolar

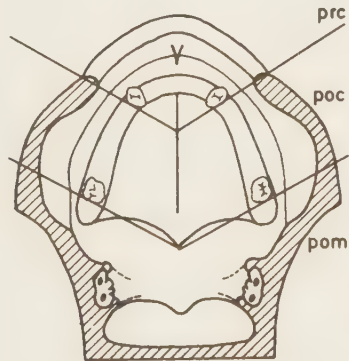


Abb. 9 Aufsicht auf die 2. Etage mit den Bezirken präcanin, postcanin und postmolar

(nach FRIES, 1968)

Die regionale Lymphknotenmetastasierung wurde für die Seiten rechts und links sowie nach dem Grad der Beweglichkeit bzw. Fixation jeweils getrennt aufgeführt, wobei sich der Begriff "teilweise fixiert" auf die Haut beziehungsweise Unterlage bezieht, jedoch nicht auf benachbarte Lymphknotengruppen. Die beiden Kriterien "teilweise fixiert" und "total fixiert" hatten jeweils die Klassifikation N₃ zur Folge. Daneben wurden der klinische Aspekt der regionalen Halslymphknoten sowie eventuelle Fernmetastasen mit den jeweiligen Sicherungsgraden festgehalten. Bei der Histologie des Tumors kamen nur die Diagnosen "Plattenepithelkarzinom, verhornend" und "Plattenepithelkarzinom, nicht verhornend" in Frage, während bei der Histologie der Lymphknoten ermittelt wurde, ob Karzinomgewebe im Lymphknoten nachgewiesen worden war (positiv) oder nicht (negativ). Die Kontraindikationen für die Therapie von Seiten des Patienten und von Seiten des Arztes wurden ebenfalls mit berücksichtigt.

Bei der Therapie des Tumors, der Halslymphknoten rechts und links sowie der Fernmetastasen wurde das operative, radiotherapeutische oder zytostatische Vorgehen dokumentiert. Eine zytostatische Therapie wurde an der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität München stets nach der von BITTER (1975) angegebenen Kombinations-

behandlung mit Methotrexat und Bleomycin durchgeführt. Im "Wiener Verlaufs- und Kontrollblatt" wurden zur späteren Identifikation und Zuordnung im Kopfteil der Name des Patienten und das Datum der ersten stationären Aufnahme mit der dazugehörenden Tumorformel eingetragen. Die T-Kategorie der Tumorformel wurde nach den Richtlinien der U.I.C.C. von 1973 (Union Internationale contre le Cancer, 1976) und des A.J.C. von 1967 (American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting, 1978), die identisch sind, bestimmt. Für die Tumorgröße T_x gelten dabei folgende Beziehungen:

$$0 \text{ cm} < T_1 \leq 2 \text{ cm}$$

$$2 \text{ cm} < T_2 \leq 4 \text{ cm}$$

$$4 \text{ cm} < T_3$$

Die Klassifizierung der N-Kategorie erfolgte nach den Regeln der U.I.C.C. von 1978 (Union Internationale contre le Cancer, 1978). Dabei bedeutet:

N_0 = keine tastbaren Lymphknoten

N_1 = homolaterale bewegliche Lymphknoten

N_2 = kontra- oder bilaterale bewegliche Lymphknoten

N_3 = fixierte Lymphknoten

Diese vier N-Kategorien sind also durch Kombinationen der Faktoren Tastbarkeit, klinischer Aspekt, Seitenlokalisa-

tion und Beweglichkeit der regionären Lymphknoten definiert.

Bei der M-Kategorie wurde nach den Regeln der U.I.C.C. von 1973 (U.I.C.C., 1976) zwischen

M_0 = keine Evidenz von Fernmetastasen und

M_1 = Evidenz von Fernmetastasen

unterschieden.

Im Hauptteil des Verlaufs- und Kontrollblattes erfolgte die Dokumentation des Krankheitsverlaufes. Dabei wurde nach Eintragung der Krankengeschichtsnummer und des Untersuchungsdatums die Tumorformel und die Therapie bezüglich des Tumors, der regionären Lymphknoten und der Metastasen festgehalten. Jede ambulante Kontrolle bzw. stationäre Aufnahme sowie jede Entlassung aus stationärer Behandlung hatten einen Eintrag zur Folge. Dabei stand uns für jede Zeile des Verlaufs- und Kontrollblattes computerbedingt zusätzlich ein Platz von 20 Buchstaben zur näheren Bezeichnung der Diagnose bzw. Therapie zur Verfügung. Schließlich konnte in der Spalte 80 die eventuelle Todesursache - zumindest ob tumorbedingt oder nicht tumorbedingt - oder der Verbleib des Patienten festgehalten werden.

Sämtliche erfaßten Daten wurden in einem Computerprogramm

codiert und nach verschiedenen Gesichtspunkten sortiert in Dateien aufbereitet. Dabei wurde die Patientenidentität

auf Code-Nummern umgelegt, so daß die rasche Auswertung unter einzelnen oder kombinierten Aspekten möglich war. Die Aufteilung des gesamten Patientengutes in zwei Kollektive erfolgte schließlich nach folgenden Kriterien: wurde während des stationären Aufenthaltes des Patienten eine operative Therapie der Tumorerkrankung durchgeführt, so werden die Daten dieser Gruppe in der Inaugural-Dissertation "Das chirurgisch und kombiniert chirurgisch-radiologisch behandelte Plattenepithelkarzinom der Lippen und der Mundhöhle" (FUNK, 1983) ausgewertet. In der vorliegenden Arbeit sollen nach einem Überblick über das Gesamtkollektiv jene Fälle näher ausgewertet werden, in denen keine operative Therapie - aus welchen Gründen auch immer - durchgeführt wurde. In zwei Fällen dieser Gruppe wurde allerdings im Anschluß an eine primäre zytostatische Therapie eine Tumorooperation vorgenommen. Von dem Gesamtkollektiv von 190 Patienten der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Universität München mit einem Plattenepithelkarzinom der Lippen oder der Mundhöhle wurde bei 140 Patienten während des ersten stationären Aufenthaltes eine chirurgische Therapie und bei 50 Patienten primär keine chirurgische Therapie vorgenommen.

IV. Ergebnisse

Alter

Das Durchschnittsalter des gesamten Krankengutes beträgt 57,1 Jahre und das des nicht-operativen Teilkollektivs 57,4 Jahre. Im Teilkollektiv ist der jüngste Patient 36 und der älteste 92 Jahre alt. Die Altersaufteilung nach Dezennien kann der Abbildung 10 entnommen werden.

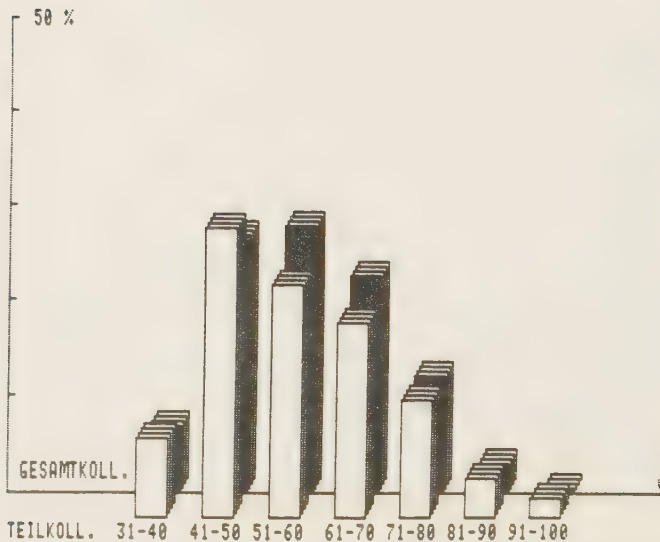


Abb. 10 Prozentuale Altersverteilung des Gesamtkollektivs und des nicht-operativen Teilkollektivs nach Dezennien.

Im Gesamtkollektiv wird der Altersgipfel von der Gruppe der 51 - 60-jährigen Patienten repräsentiert, wohingegen im Teilkollektiv das Häufigkeitsmaximum bei den 41 - 50-jährigen liegt.

Geschlecht

Unter den 190 Patienten des gesamten Krankengutes waren 154 (81,1%) Männer und 36 (18,9%) Frauen, was einem Verhältnis von 4,3 zu 1 entspricht. Bezüglich der Altersverteilung ergeben sich zwischen Männern und Frauen keine wesentlichen Unterschiede. Das Teilkollektiv besteht aus 43 (86%) Männern und 7 (14%) Frauen.

Lokalisation

Unter Zugrundelegung des Lokalisationsschemas von FRIES (1968, Abb. 6-9), in dem das Viscerokranium in der vertikalen Ausdehnung in vier Etagen und in der sagittalen Ausdehnung in drei Bezirke unterteilt wird, ergibt sich die in der Abbildung 11 dargestellte vertikale Lokalisation des gesamten Tumorbefalls. Die Zuordnung der anatomischen Strukturen zu den Nummern des "Wiener Tumorstamtblattes" und der zahlenmäßige Tumorbefall sind aus der Tabelle 1 zu ersehen.

	Nr.	Teilkollektiv	Gesamtkollektiv
4. Etage	162	vorderes Siebbein	2
	163	Kieferhöhlendach	1
	166	hinteres Siebbein	2
	167	Keilbein	1
3. Etage	171	Nasenmuscheln	2
	172	Nasenboden	2
	176	Kieferhöhle, laterale Wand	3
	177	Kieferhöhle, Hinterwand	2
	178	Kieferhöhle, mediale Wand	3
	179	Kieferhöhle, Vorderwand	4
	180	Kieferhöhle, Boden	6
2. Etage	181	Harter Gaumen	8
	182	Alveolarfortsatz, Oberkiefer	9
	183	Sulcus buccomaxillaris	6
	184	Weicher Gaumen und Uvula	10
	185	Oberlippenschleimhaut	0
	186	Mundwinkelschleimhaut	0
	187	Planum buccale	4
	188	Pterygotemporale Impression	6
	189	Tonsille und Gaumenbögen	7
	190	Pharynxwand	5
1. Etage	191	Sulcus buccomandibularis	14
	192	Alveolarfortsatz, Unterkiefer	28
	193	Sulcus circumlingualis	35
	194	Zungenunterfläche	31
	195	Zungenrand	16
	196	Zungenrücken	11
	197	Unterlippenschleimhaut	1
	198	Planum buccale	9
	199	Pterygotemporale Impression	11
	200	Tonsille und Gaumenbögen	6
	201	Pharynxwand	7

Tab. 1 Anatomische Zuordnung und gesamter Tumorbefall
beider Kollektive in absoluten Zahlen

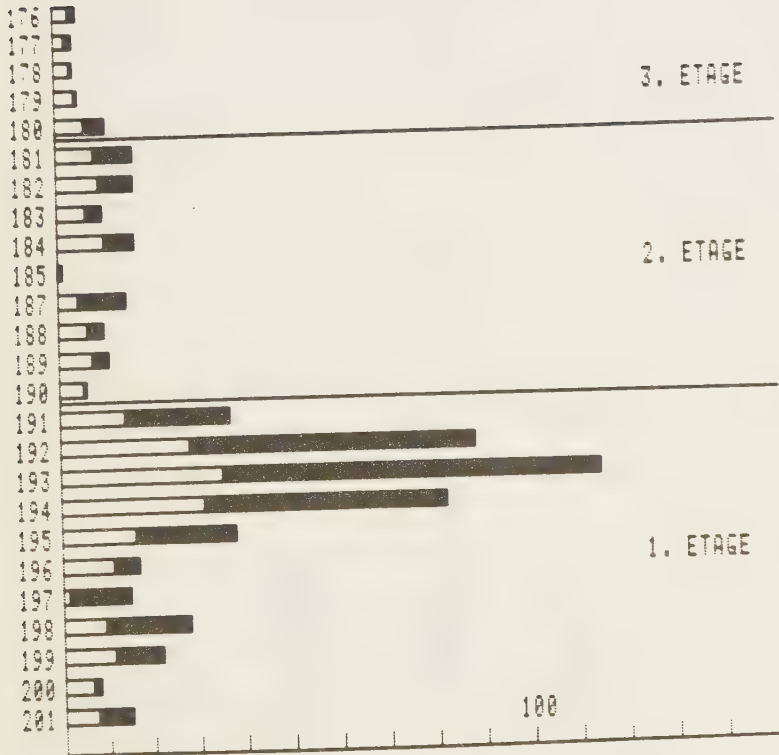


Abb. 11 Vertikale Lokalisation des gesamten Tumorbefalls in beiden Kollektiven (weiß = Teilkollektiv, schwarz = Gesamtkollektiv)

Die 1. oder untere orale Etage (Mundhöhlenboden) umfaßt alle anatomischen Strukturen unterhalb der Kauebene, die 2. oder obere orale Etage (Mundhöhlendach) umfaßt analog den Bereich oberhalb der Kauebene. Da ausschließlich Plattenepithelkarzinome der Lippen und der Mundhöhle berücksichtigt wurden, kommen also hier nur die 1. und 2. Etage in Betracht, es sei denn, daß größere Tumoren sekundär in die 3. oder 4. Etage eingebrochen sind. Betrachtet man das Tumorzentrum als den wahrscheinlichen Ausgangsort des malignen Prozesses, so sind im Gesamtkollektiv 161 (84,7%) in der ersten und 29 (15,3%) Karzinome in der zweiten Etage, im Teilkollektiv 40 (80%) in der ersten und 10 (20%) in der zweiten Etage anzusiedeln.

In sagittaler Richtung erfolgt die Aufteilung in den präcaninen (prc), postcaninen (poc) und postmolaren (pom) Bezirk, wobei sich in beiden Kollektiven eine deutliche Bevorzugung des postcaninen Bezirkes ergibt (Tab. 2 und Abb.12). Im gesamten Krankengut fanden sich lediglich 11 (5,8%) Unterlippenkarzinome (sieben T_1 - und vier T_2 -Tumoren) und kein Oberlippenkarzinom.

	präcanin	postcanin	postmolar
Gesamtkollektiv (n=190)	43 (22,6%)	111 (58,5%)	36 (18,9%)
Teilkollektiv (n=50)	10 (20%)	28 (56%)	12 (24%)

Tab. 2 Sagittale Lokalisation nach den drei Bezirken.

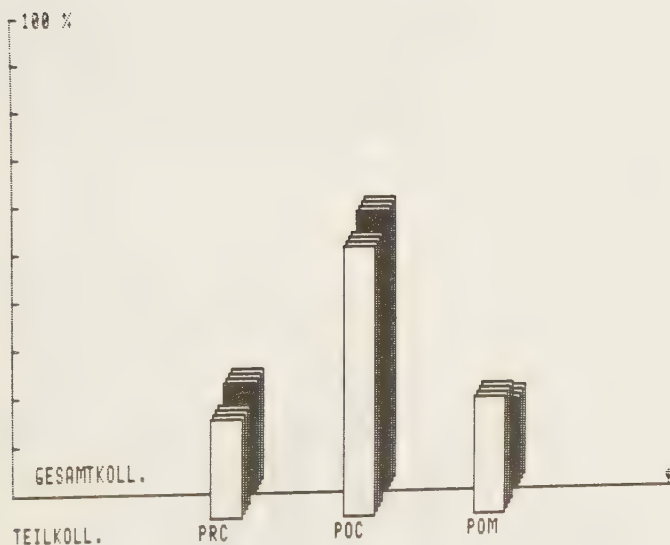


Abb. 12 Sagittale Lokalisation nach den Bezirken präcanin (prc), postcanin (poc) und postmolar (pom).

Bei der Lokalisation des Tumorzentrums ergaben sich mit "rechts", "links" und "median" drei Gruppen. Eine wesentliche Bevorzugung einer Seite ist dabei nicht zu erkennen. Die entsprechende numerische und prozentuale Aufteilung der beiden Kollektive kann der Tabelle 3 entnommen werden.

	rechts	median	links
Gesamtkollektiv (n=190)	84 (44,2%)	29 (15,3%)	77 (40,5%)
Teilkollektiv (n= 50)	19 (38 %)	10 (20%)	21 (42%)

Tab. 3 Seitenlokalisation

Tumorgröße

Die Klassifizierung des Primärtumors in die drei T-Kategorien erfolgte aufgrund der Tumorgröße. Das Gesamtkollektiv weist 33 (17,4%) T₁-, 98 (51,6%) T₂- und 59 (31,0%) T₃-Tumoren auf. Das Teilkollektiv der nicht-operativen Fälle zeigt mit 0 (0%) T₁-, 11 (22%) T₂- und 39 (78%) T₃ Tumoren diesbezüglich eine deutliche Verschiebung hin zu den größeren Tumoren (Tab. 4).

	$0\text{cm} < T_1 \leq 2\text{cm}$	$2\text{cm} < T_2 = 4\text{cm}$	$4\text{cm} < T_3$
Gesamtkollektiv (n=190)	33 (17,4%)	98 (51,6%)	59 (31,0%)
Teilkollektiv (n=50)	0 (0%)	10 (20%)	40 (80%)

Tab. 4 T-Kategorien des Primärtumors.

Die numerische und prozentuale Aufteilung nach der Tumorgröße in Zentimeter ergibt sich aus der Tabelle 5, die entsprechende graphische Darstellung zeigt die Abbildung 13.

	1 cm	2 cm	3 cm	4 cm	5 cm	6 cm	7 cm	8 cm
Gesamtkollektiv (n=190)	3 1,6%	30 15,8%	43 22,6%	55 28,9%	31 16,3%	13 6,8%	9 4,7%	6 3,2%
Teilkollektiv (n=50)	0 0%	0 0%	4 8%	6 12%	15 30%	11 22%	8 16%	6 12%

Tab. 5 Aufteilung nach der Tumorgröße in cm.

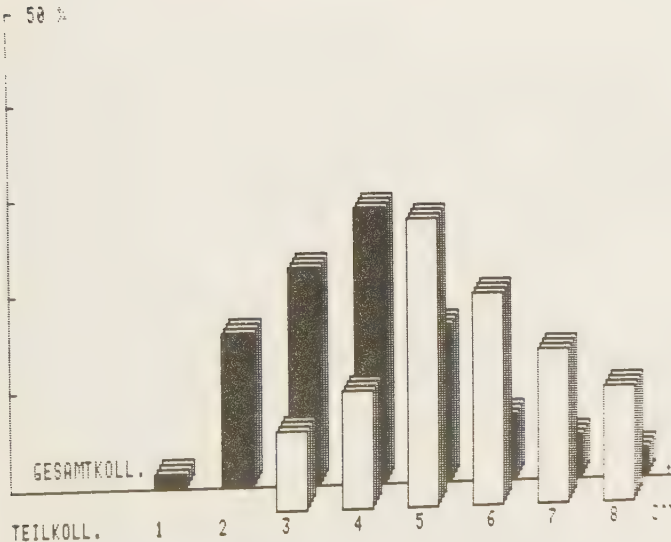


Abb. 13 Aufteilung nach der Tumorgröße in cm.

Die Infiltration des Tumors wurde in drei verschiedenen Ausprägungsgraden gemessen, nämlich in "oberflächlich", "tief" und "in die Umgebung penetrierend". Während ein Viertel des Gesamtkollektiv eine penetrierende Tumorfiltration aufweist, besteht eine solche Infiltration im Teilkollektiv beinahe in zwei Drittel der Fälle. Mit 6,8% ist der Anteil der oberflächlichen Infiltration im Gesamtkollektiv relativ gering.

	oberflächlich	tief	penetrierend
Gesamtkollektiv (n=190)	13 (6,8%)	129 (67,9%)	48 (25,3%)
Teilkollektiv (n=50)	0 (0%)	19 (38%)	31 (62%)

Tab. 6 Der Infiltrationsgrad des Tumors.

Bezüglich der röntgenologisch gesicherten Knochendestruktion ergeben sich die in Tabelle 7 ersichtlichen Verhältnisse.

	keine Knochendestr.	Knochendestrukt.
Gesamtkollektiv (n=190)	122 (64,2%)	68 (35,8%)
Teilkollektiv (n=50)	16 (32 %)	34 (68%)

Tab. 7 Die Knochendestruktion

In dem Teilkollektiv der primär nicht-chirurgisch behandelten Patienten weisen 34 (68%) eine tumorbedingte Knochendestruktion und 31 (62%) eine Penetration des Tumors in die Umgebung auf. Dabei besteht die Kombination von Knochendestruktion plus Penetration in 28 (56%) Fällen. In jenen drei Fällen einer Tumorpenetration ohne Knochendestruktion handelt es sich um ausgedehnte Karzinome des rechten Zungengrundes, der gesamten linken Zunge sowie des medianen Mundbodens.

Vom Wachstumscharakter her unterscheidet man mehr exophytisch und mehr endophytisch wachsende Karzinome. Dabei ist es unbestritten, daß die endophytisch-ulcerierend wachsenden Tumoren rascher zu einer Knochenarrosion und- destruktion führen als die exophytisch wachsenden. Wie rasch die Knochendestruktion voranschreitet, nach dem der Tumor die kortikale Barriere überschritten hat, soll in dem folgenden in jeder Hinsicht tragischen Fall gezeigt werden.

Der Patient H.B., 41 Jahre, gibt bei der stationären Aufnahme am 19.12.1980 an, erstmals vor ca. 7 Wochen Schmerzen im rechten Kieferwinkelbereich enoral verspürt zu haben. Da eine dentogene Ursache vermutet worden war, behandelte der Hauszahnarzt zunächst antibiotisch. Nachdem sich daraufhin keine Besserung eingestellt hatte, wurde der Patient am 19.12.1980 an unsere Klinik überwiesen zusammen mit dem am 17.11.80 angefertigten Orthopantomogramm, das schon eine überaus deutliche Knochendestruktion im rechten Kieferwinkelbereich aufweist. Die histologische Diagnose des bei der Aufnahme schon inoperablen Tumors lautet: "unterschiedlich differenziertes teils hochdifferenziertes verhornendes, zum Teil gering differenziertes nicht verhornendes infiltrierendes Plattenepithelkarzinom". Klinisch

imponierte zu diesem Zeitpunkt eine ausgeprägte Kieferklemme mit einer Frontzahnschneidekantendistanz von 5 mm sowie eine Hypaesthesia im Versorgungsgebiet des N. mentalis rechts. Selbst unter zytostatischer Kombinationsbehandlung mit Methotrexat (MTX) und Bleomycin (BLM), die vom 23.12.1980 bis 21.01.1981 durchgeführt wurde, kam es zu einem weiteren Fortschreiten der Knochendestruktion. Die am 05.02.1981 begonnene Telekobaltbestrahlung mußte wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes vom 18.02. - 09.03.1981 unterbrochen und am 16.03.1981 bei weiterer Verschlechterung durch Tumorkachexie und allgemeiner Metastasierung abgebrochen werden. Der Patient verstarb am 26.03.1981.



Abb. 14 Orthopantomogramm des Patienten H.B. vom 17.11.80

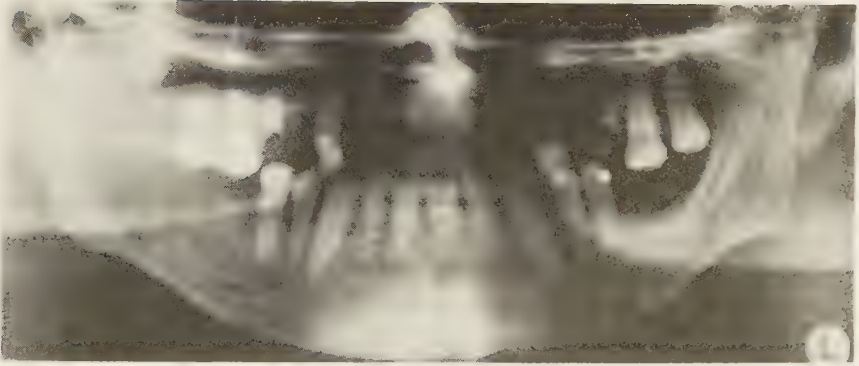


Abb. 15 Orthopantomogramm des Patienten H.B. vom 19.12.80
zu Beginn der zytostatischen Therapie mit MTX/BLM

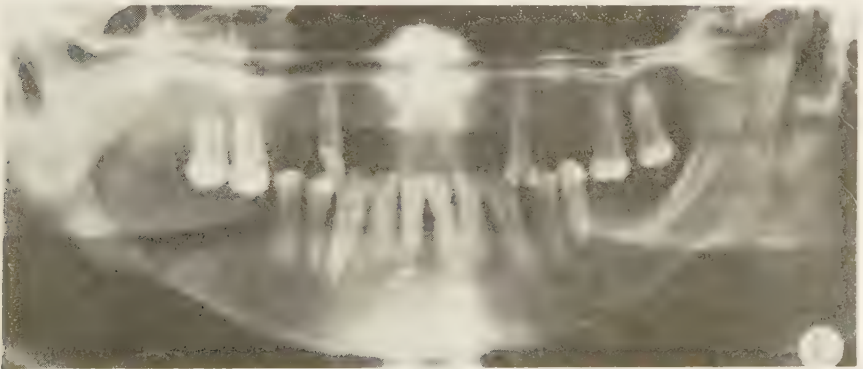


Abb. 16 Orthopantomogramm des Patienten H.B. vom 22.01.81
am Ende der zytostatischen Therapie mit MTX/BLM

Entsprechend der klinischen Bedeutung kann das Krankengut bezüglich des regionalen Lymphknotenbefundes in zwei Gruppen unterteilt werden: zum einen ein prognostisch günstiger Befund mit den Kategorien N_0 , N_1 , N_2 und zum anderen ein prognostisch ungünstiger Befund mit teilweiser oder totaler Fixierung der Lymphknoten, also N_3 . Danach ergibt sich für das Gesamtkollektiv mit 90 (47,4%) N_3 -Fällen in etwa eine ausgewogene Aufteilung, während im Teilkollektiv mit nicht-chirurgischer Therapie die N_3 -Kategorie mit 36 (72%) Fällen deutlich dominiert.

	N_0, N_1, N_2	N_3
Gesamtkollektiv (n=190)	100 (52,6%)	90 (47,4%)
Teilkollektiv (n=50)	14 (28%)	36 (72%)

Tab. 8 Der prognostisch günstige und ungünstige Lymphknotenbefund.

Berücksichtigt man zugleich auch die prognostisch relevante Tumorgroße mit den Kategorien T_1 , T_2 und T_3 , so ergeben sich im einzelnen die in den Tabellen 8, 9 und 10 dargestellten Verhältnisse, wobei jedoch die teilweise sehr geringen Fallzahlen besonders berücksichtigt werden müssen. Weitere Einzelheiten über den Lymphknotenbefund, insbesondere die Verifizierung oder Falsifizierung des klinischen Aspektes durch den histologischen Befund nach erfolgter

operativer Therapie, können der Arbeit von FUNK (1983) entnommen werden.

	N ₀ , N ₁ , N ₂	N ₃
Gesamtkollektiv (n=33)	29 (87,9%)	4 (12,1%)
Teilkollektiv (n=0)	0 (0%)	0 (0%)

Tab. 9 Lymphknotenbefund aller T₁-Tumoren.

	N ₀ , N ₁ , N ₂	N ₃
Gesamtkollektiv (n=97)	54 (55,7%)	43 (44,3%)
Teilkollektiv (n=10)	5 (50%)	5 (50%)

Tab. 10 Lymphknotenbefund aller T₂-Tumoren.

	N ₀ , N ₁ , N ₂	N ₃
Gesamtkollektiv (n=60)	17 (28,3%)	43 (71,7%)
Teilkollektiv (n=40)	9 (22,5%)	31 (77,5%)

Tab. 11 Lymphknotenbefund aller T₃-Tumoren

Im gesamten Krankengut fanden sich 4 (2,1%) Fälle mit Fernmetastasen. Hierbei handelt es sich um eine Metastase im rechten Lungenoberfeld, am rechten Lungenhilus und in der Leber sowie um eine Pleuritis carcinomatosa. Ein Zweittumor konnten nur in einem Fall gefunden werden. Die Kombination bestand in einem nicht verhornenden Plattenepithelkarzinom

in der Gegend des linken Tuber maxillae und einem soliden Karzinom im Bereich des rechten Kieferwinkels.

Der histologische Differenzierungsgrad ist ein weiterer für die Prognose des Patienten relevanter Faktor. Die Plattenepithelkarzinome werden im groben unterteilt in "verhornend" und "nicht verhornend", wobei den nicht verhornenden Tumoren allgemein die schlechtere Prognose zugeschrieben wird. In unserem Krankengut fanden sich 151 (79,5%) verhornende und 39 (20,5%) nicht verhornende Plattenepithelkarzinome, was ungefähr einem Verhältnis von 4 zu 1 entspricht. Interessant ist hierbei ein Vergleich der beiden therapeutischen Teilkollektive: Die chirurgischen, d.h. die noch operablen Fälle, weisen ein Verhältnis verhornend zu nicht verhornend wie 4,4 zu 1 auf, während die nicht-chirurgischen, das sind die zumeist inoperablen Fälle, ein wesentlich ungünstigeres Verhältnis von 2,8 zu 1 aufweisen.

	verhornend	nicht-verhornend	verh.:nicht-verh.
Gesamtkollektiv (n=190)	151 (79,5%)	39 (20,5%)	3,9 : 1
chir.Teilkollekt. (n=140)	141 (81,4%)	26 (18,6%)	4,4 : 1
nicht-chir.Teilk. (n=50)	37 (74%)	13 (26%)	2,8 : 1

Tab. 12 Der histologische Differenzierungsgrad.

Überlebenszeit

Angesichts der im allgemeinen nicht kurativen Therapieformen wie Cytostase, Radiatio oder deren Kombination und insbesondere wegen der geringen Fallzahlen können statistisch gesicherte Angaben über die Rezidivfreiheit bzw. sogenannte live-tables in dem Teilkollektiv mit der primär nicht-chirurgischen Therapie nicht gemacht werden. Deshalb wurde versucht, in einer Übersichtstabelle (Tab.13) die für eine Tumorerkrankung wesentlichen Faktoren zusammenzustellen, um insbesondere die unterschiedliche Therapie und die Überlebenszeiten genauer analysieren zu können.

Erklärungen zu Tabelle 13

m	=	männlich
w	=	weiblich
prc	=	präcanin
poc	=	postcanin
pom	=	postmolar
v	=	verhornend
n	=	nicht verhornend
Op.abgel.	=	Operation abgelehnt
Rad.abgel.	=	Radiatio abgelehnt
Cy.abgel.	=	Cytostase abgelehnt
inop.	=	inoperabel
inop.AZ	=	inoperabel wegen schlechten Allgemeinzustandes
>	=	Behandlung vorzeitig abgebrochen
⊕	=	verstorben

Tab. 13 Übersichtstabelle (siehe Seite 44)

Fallnummer	Alter	Geschlecht	Etage	Bezirk			Tumor-Formel			Differenz.-Grad	Kontraindik. für Therapie				Therapie	⊥	verschollen	überl.-Zeit (Mon)	letzte Tumor-Formel						
				prc	poc	pom	T	N	M		Op. abgel.	Rad. abgel.	Cy. abgel.	inop.	inop. AZ				Cytostase	Radiatio	am Tumor	mit Tumor	T	N	M
1	36	m	1				3	1	0	v								3	2	0	0				
2	36	m	1				3	3	0	v								16							
3	38	m	1				3	3	0	v								8							
4	40	m	1				3	3	0	v								12							
5	41	m	1				3	3	0	v								3							
6	42	m	1				3	2	0	v								3	0	0	0				
7	42	m	1				3	3	0	n								10							
8	44	m	1				3	3	0	v								7	0	0	0				
9	44	m	1				3	3	0	v								13							
10	45	m	1				3	3	0	v								7							
11	45	m	1				3	2	0	v								24	0	0	0				
12	46	m	1				3	3	0	v								11							
13	47	m	1				3	3	0	v								10	1	0	0				
14	47	m	1				3	3	0	v								8							
15	47	m	2				3	0	0	v								48	0	0	0				
16	48	m	2				3	3	0	v								3	0	0	0				
17	48	m	1				2	2	0	n								5	2	0	0				
18	48	m	1				3	3	0	v								8							
19	50	m	2				3	0	0	v								2	2	0	0				
20	51	m	1				3	3	0	n								1							
21	52	m	1				3	3	0	v								6							
22	53	m	1				3	3	0	v								6							
23	54	m	1				3	3	0	n								15							
24	54	m	1				2	3	0	n								0	2	3	0				
25	54	w	1				3	3	0	n							OP	10	0	0	0				
26	56	w	1				2	1	0	v								2	0	1	0				
27	57	m	1				3	2	0	v								2	1	0	0				
28	58	m	1				3	3	1	n								1							
29	58	m	1				3	3	0	n								3	1	0	0				
30	59	m	1				3	3	0	v								9							
31	60	w	2				2	0	0	v								13							
32	61	w	1				3	3	0	v								0	3	3	0				
33	63	w	1				3	2	0	v								0	3	2	0				
34	66	m	1				3	3	0	n								3							
35	67	m	1				3	3	1	v								2							
36	67	m	1				3	3	0	n								20							
37	67	m	1				2	3	0	v								9							
38	68	m	1				3	3	0	v								2							
39	68	m	1				3	3	0	n								5							
40	69	m	1				3	3	0	v								15	1	0	0				
41	69	m	2				3	3	0	v								6							
42	71	m	2				3	3	0	n								8							
43	72	m	1				2	0	0	v								4	0	0	0				
44	75	m	1				2	3	0	v								57	0	0	0				
45	75	m	1				2	1	0	v								9							
46	76	m	2				3	0	0	v								10							
47	79	m	2				3	3	0	v								6							
48	81	w	1				2	3	0	v								1							
49	86	w	2				3	0	0	v								21	0	0	0				
50	92	m	2				2	3	0	n								3	2	3	0				

Von den 50 Patienten wurden 6 nur zytostatisch, 2 zytostatisch-chirurgisch (Fall-Nr.25 und 31), 26 nur radiologisch und 13 kombiniert zytostatisch-radiologisch behandelt. Die zytostatische Therapie konnte mit einer Ausnahme, wobei die Patientin nach dem 3.Zyklus an pulmonalen Komplikationen verstarb (Fall-Nr.48), stets vollständig mit allen fünf Zyklen durchgeführt werden. Dagegen wurde die Radiotherapie viermal von Seiten des Patienten abgebrochen (Nr.22,29, 45 und 50) und einmal wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes (Nr. 38). In dem Beobachtungszeitraum mit dem Stichtag 31.03.1983 verstarben insgesamt 29(58%) am Tumor, 3 (6%) mit dem Tumor an einer anderen Ursache und 4 (8%) Patienten sind verschollen. Von den 29 am Tumor verstorbenen Patienten läßt sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 7,9 Monaten errechnen mit den Grenzwerten 1 und 20 Monate. Die 14 noch lebenden Patienten weisen eine durchschnittliche Überlebenszeit von 14,9 Monaten und die 10 noch lebenden rezidivfreien Patienten eine solche von 17,9 Monaten auf, wobei diese Zahlen hauptsächlich durch die beiden außergewöhnlichen Fälle mit der 48- und 57-monatigen Überlebenszeit bedingt sind (Fall-Nr.15 und 44). Therapeutische Leistungsvergleiche mit statistischer Sicherung zwischen zytostatischer, radiologischer und kombiniert zytostatisch-radiologischer Behandlung können wegen der kleinen Fallzah-

len und wegen der unterschiedlichen Ausgangsbefunde trotz einheitlicher Tumorformel $T_3 N_3 M_0$ nicht gezogen werden.

Zum Abschluß dieses Kapitels soll anhand eines klinischen Falles gezeigt werden, welche erstaunliche therapeutischen Erfolge heute mit der zytostatischen Kombinationstherapie Methotrexat/Bleomycin erreicht werden können.

Der 48-jährige Patient J.K. berichtete bei der stationären Aufnahme am 20.12.1982, daß ihn die Oberkieferprothese seit ungefähr einem Jahr drücke. Vier bis fünf Wochen vor der stationären Aufnahme hätten sich Schmerzen im linken Oberkiefer eingestellt und vor ca. 2 Wochen sei dort zusätzlich eine Schwellung aufgetreten. Der behandelnde Zahnarzt extrahierte am 17.12.1982 drei Zähne im Unterkiefer links und überwies den Patienten anschließend zu einem Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, der den Patienten wegen des Verdachts auf ein Karzinom an unsere Klinik weiterleitete. Der Patient zeigte bei der stationären Aufnahme den in Abb. 17 dargestellten Befund. Klinisch imponierte ein rasches Wachstum des Tumors. Histologisch handelte es sich um ein "hochdifferenziertes, stellenweise verhornendes, zumindest teilweise infiltrierend wachsendes Karzinom" (Abb.18). Als Zeichen der tumorösen Knochenzerstörung ist nach Abschluß der zytostatischen Therapie mit vollständiger Tumorremission lediglich noch eine gut bohnen große Mund-Antrum-Verbindung zu erkennen (Abb.19). Am 31.03.1983 ist die fraktionierte Bestrahlungstherapie noch im Gange.



Abb. 17 Klinischer Befund des Pat. J.K. bei der stat. Aufnahme



Abb. 18 Histologischer Befund (verb. Plattenepithelkarzinom)



Abb. 19 Klinischer Befund nach Abschluß der Cytostase

V. Diskussion

Das Durchschnittsalter des untersuchten Krankengutes liegt bei 57,1 Jahren, das des nicht-operativen Teilkollektivs ist mit 57,4 Jahren nahezu identisch. Der Häufigkeitsgipfel im Gesamtkollektiv wird von den 51-60-jährigen und im Teilkollektiv sogar von den 41-50-jährigen Patienten repräsentiert. Diese Werte weichen zum Teil deutlich von denen ab, die in den Studien des DÖSAK (FRIES et al., 1979, PLATZ et al., 1981) angegeben werden: hier beträgt das Durchschnittsalter 63,7 bzw. 64,5 Jahre mit einem Häufigkeitsgipfel im 7.Dezennium. Diese Angaben des DÖSAK stammen allerdings aus einem Krankengut der Jahre 1952 bis 1973. Insofern stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit der klinischen Beobachtung auch anderer Fachgebiete, daß in zunehmendem Maße jüngere Menschen von einer Tumorerkrankung erfaßt werden. Platz et al., (1981) geben ein Verhältnis Männer zu Frauen wie 3,1 zu 1 an. In unserem Krankengut sind die Männer mit 4,3 zu 1 noch etwas stärker betroffen.

Abweichend von diesen Autoren, die bezüglich der Etagenlokalisation einen Befall der 1.Etage in 73,8% der Fälle angeben, haben wir einen solchen in 84,7% der Fälle gefunden. Berücksichtigt man dabei auch unseren mit 5,8% relativ geringen Anteil an Unterlippenkarzinomen gegenüber 15% Lippenkarzinomen, so ist der Unterschied noch deutlicher. Inner-

halb der 1.Etage sind die "Organe" Alveolarfortsatz, Sulcus circumlingualis und Zungenunterfläche weitaus am häufigsten befallen.

Die Seitenlokalisation rechts, median und links wird von PLATZ et al. (1981) mit 40,3%, 14,1% und 45,6% angegeben. Wir haben mit 44,2% rechts, 15,3% median und 40,5% links ein ähnliches Verteilungsmuster vorgefunden.

Was die Tumorgroße anbetrifft, so setzt sich das Krankengut des DÖSAK zu 34,0% aus T_1 -, zu 48,0% aus T_2 - und zu 17,9% aus T_3 -Tumoren zusammen. Unser Krankengut weist mit 17,4%, 51,6% und mit 31,0% einen wesentlich höheren Anteil an T_3 -Tumoren auf. Die unterschiedliche Fallzahl an Lippenkarzinomen mag hier vielleicht mit hereinspielen, ist jedoch nicht ausschlaggebend, da sich in einem bereinigten Krankengut unter Weglassung der Lippen- und Oropharynxkarzinome mit 28,7%, 51,8% und mit 19,6% (PLATZ et al., 1982) beinahe die nämlichen Werte finden.

Bei der Lokalisation nach den drei Bezirken präcanin, postcanin und postmolar ergeben sich keine wesentlichen Abweichungen unserer Ergebnisse von den Angaben des DÖSAK (PLATZ et al., 1981).

Der Infiltrationsgrad des Primärtumors wird von diesen Autoren mit 31,1% "oberflächlich", 50,7% "tief" und mit 17,2% "in die Umgebung penetrierend" angegeben (PLATZ et al., 1981). Wir fanden nur in 6,8% eine "oberflächliche" Infiltration, dagegen in 67,9% eine "tiefe" und in 25,3% der Fälle eine "penetrierende".

Des weiteren fanden wir in 35,8% der Fälle eine röntgenologisch gesicherte tumorbedingte Knochendestruktion. Dieser Wert ist nahezu gleich dem von PLATZ et al. (1981) angegebenen von 38,8%. Bezüglich der Evidenz und der Beweglichkeit bzw. Fixation regionaler Lymphknoten weichen unsere Ergebnisse zum Teil erheblich von den Angaben des DÖSAK (PLATZ et al., 1981) ab: dort waren Lymphknoten nur in 44,1% palpabel, bei uns in 82,1% der Fälle; dort werden 14,2% teilweise oder totalfixierte Lymphknoten angegeben, wir fanden dagegen in 47,4% der Fälle eine Fixation. Die Problematik und Subjektivität des Lymphknotenbefundes ist hinlänglich bekannt und spielt bei dieser Diskrepanz der Zahlen sicher eine bedeutende Rolle; zum anderen ist es unbestreitbar, daß unser Krankengut gehäuft Tumoren in weiter fortgeschrittenen Stadien aufweist, was durch die "objektiveren" Parameter Tumorgröße und Infiltrationsgrad belegt wird.

Der histologische Differenzierungsgrad des Tumors, der von PLATZ et al. (1982, b) in 82,8% der Fälle als verhornend angegeben wird, weist in unserem Krankengut eine entsprechende Häufigkeit von 79,5% auf. Prognostisch relevant ist nach den Erkenntnissen des DÜSAK (PLATZ et al., 1981) mit statistischer Sicherung ohnehin nur die Unterscheidung zwischen verhornenden und nicht verhornenden Plattenepithelkarzinomen einerseits und soliden Karzinomen andererseits. Die soliden Karzinome konnten in unserer Untersuchung wegen der zu geringen Häufigkeit - auch PLATZ et al. geben nur eine Frequenz von 4,8% an - nicht berücksichtigt werden.

Von dem Teilkollektiv mit primär nicht-chirurgischer Therapie sind während des Beobachtungszeitraumes 29 Patienten am Tumor verstorben. Hieraus läßt sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 7,9 Monaten mit den Grenzwerten 1 und 20 Monate errechnen. Eine etwas bessere Überlebenszeit, nämlich 9,8 Monate, geben PLATZ und GARANTZIOTIS (1979) bei einer Kombinationsbehandlung mit Bleomycin, Methotrexat und Kobalt 60 an.

Therapeutische Leistungsvergleiche zwischen zytostatischer, radiologischer und kombiniert zytostatisch-radiologischer Behandlung lassen sich wegen der zu geringen Fallzahlen nicht ziehen. Auch auf die Angabe einzelner Remissionsraten und Remissionszeiten (BITTER, 1975; BONNADONNA et al., 1976; RYGARD und HANSEN, 1976; PLATZ u. GARANTZIOTIS, 1979) wird

wegen der geringen Fallzahlen und der Problematik der genauen Beurteilung verzichtet.

Das unterschiedliche Ansprechen eines Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle auf die zytostatische Kombinationstherapie Methotrexat/Bleomycin wird an zwei klinischen Beispielen demonstriert.

Angesichts der therapeutischen Leistungsgrenzen der Chirurgie, der Bestrahlung und der Chemotherapie mit ihren Kombinationen zeigt die Auswertung unseres Krankengutes, das nachweislich gehäuft Tumoren in weit fortgeschrittenen Stadien enthält, von welcher ausschlaggebenden Bedeutung die Früherkennung des Tumors ist. Nur von dieser Seite her sowie durch die weitgehende Ausschaltung der bekannten Noxen können wir derzeit hoffen, noch wesentliche Erfolge gegen das Mundhöhlenkarzinom zu erzielen.

So wichtig Statistiken mit ihren Zahlen und Prozentsätzen auch sein mögen, so wenig dürfen wir dabei vergessen, daß sich hinter jeder Zahl soundso viele Menschen mit ihren persönlichen und familiären Schicksalen und Leidenswegen verbergen. Neben all den medizinischen Möglichkeiten, die erschöpfend sind, muß gerade bei der Betreuung jener Malignompatienten, deren Schicksal absehbar ist, der Arzt auch Psychologe und mitfühlender Mensch sein.

LITERATURVERZEICHNIS

- Alth, G., Canigiani, G., Fries, R. und Neumann, H.: Zur computergerechten Dokumentation der Tumoren des Viscerokraniums. Mschr. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhin. 105, 463 (1971)
- American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (A.J.C.): Manual for Staging of Cancer 1978, Chicago (1978)
- Andrä, A., Bienengräber, V., Kursawe, J. und Svejda, J.: Häufigkeit bösartiger oraler Geschwülste in der CSSR und DDR. Zbl. Chir. 97, 1098 (1972)
- Arnal, M. L.: Spezielle Probleme bei der Strahlentherapie der Mundhöhlentumoren, dargestellt am Beispiel des Zungenkarzinoms. Fortschr. Kiefer- und Gesichtschir. 13, 162 (1968)
- Berdal, P., Ekroll, T., Iversen, O. H. und Weyde, R.: Squamous cell carcinomas in head and neck Treatment with bleomycin and X-rays. 8th Int. Congr. Chemotherapy, Athens, 1 (1973)
- Bier, J.: Definitionen zum radikalchirurgischen Vorgehen bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle. Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichtschir. 6, 369 (1982)
- Bier, J., Benders, P., Bitter, K.: Zytostatika-Konzentrationen in Organen und Tumoren. Vergleich nach intravenöser und intratumoraler Injektion. Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichtschir. 3, 59 (1979)
- Biermann, H. R., Byron, R. Z., Schimkin, M. B. und Miller, E. R.: The effects of the intraarterial administration of nitrogenmustard. Trans. 5th intern. Congr. Cancer, Paris, 186 (1950)

- Bitter, K.: Erste Ergebnisse der zytostatischen Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle mit einer Kombination von Methotrexat und Bleomycin. Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilk. 60, 81 (1973)
- Bitter, K.: Wirkung der Bleomycin-Methotrexat-Kombination auf experimentelle Tumoren und auf Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle. Habil.-Schrift, Berlin (1975)
- Bitter, K., und Bier, J.: Pharmakokinetische Untersuchungen zur intraarteriellen Perfusion von zytostatischen Substanzen bei der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms. Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichtschir. 2, 81 (1978)
- Bitter, K., Bier, J., Henze, G., Langermann, H.J., Dieckmann, J., Reil, J., Schmid, F., Beckers, H., Waldhardt, E., Dobrowolny, E., Pape, D., Hauenstein, H., Platz, H., Esser, E., Hausamen, J., Fuchs, M., und Wick, S.: Vergleich einer postoperativen Chemotherapie mit einer postoperativen Co-60-Bestrahlung bei Patienten mit fortgeschrittenen Mundhöhlen-Karzinomen. Bericht über eine randomisierte Studie. Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichtschir. 3, 55 (1979)
- Blum, R.H., Carter, S.K., und Agre, K.: A clinical review of bleomycin. A new antineoplastic agent. Cancer 31, 903 (1973)
- Bonadonna, G., Tancini, G., und Bayjetta, E.: Controlled Studies with Bleomycin in Solid Tumors and Lymphomas. Proc. biochem.Pharmacol. 11, 172 (1976)
- Carter, S.K., und Blum, R.H.: Current Status of American Studies with Bleomycin. Proc.biochem.Pharmacol. 11, 158 (1976)

- Conley, J.J.: Treatment of tumors of the inferior alveolus and the mandible. Ann.O.R.L. (St.Louis) 61, 62 (1952)
- Crile, G.: Excision of Cancer of the head and neck. J.Amer. med. Ass. 47, 1780 (1906)
- Esser, E.: Zur Therapie inoperabler Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Oropharynx. Dtsch. Z.Mund-Kiefer-Gesichtschir. 1, 229 (1977)
- Esser, E., Schumann, J., und Wannenmacher, M.: Klinische Wertung der "synchronisierten" Radiotherapie inoperabler Mundhöhlen-Oropharynxkarzinome nach Langzeitbeobachtung. Dtsch. Z.Mund-Kiefer-Gesichtschir. 3, 66 (1979)
- Frazell, E., und Lucas, J.C.: Cancer of the tongue. Cancer 15, 1085 (1962)
- Fries, R.: Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation des Primärtumors bei Karzinomen des Viscerokraniums. Österr.Z.Stomat. 65, 202 (1968)
- Fries, R., et al.: Mundhöhlenkarzinome-Grenzen und Möglichkeiten der klinisch-therapeutischen Krebsforschung. Fortschr.Kiefer- und Gesichtschir.21, 180 (1976)
- Fries, R., et al.: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation (Etagen und Bezirke) des Primärtumors. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 1, 127 (1977)
- Fries, R., et al.: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Lokalisation des Primärtumors ("Organe" der Mundhöhle). Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 2, 63 (1978)

Fries, R., et al.: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose vom histologischen Differenzierungsgrad des Primärtumors. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 2, 144 (1978)

Fries, R., et al.: Karzinome der Mundhöhle. Derzeitiger Stand der retrospektiven Untersuchung im Rahmen des DÖSAK Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3, 50 (1979)

Fries, R., et al.: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von Alter und Geschlecht des Patienten. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3, 127 (1979)

Fries, R., et al.: Karzinome der Mundhöhle. Zur Frage der Abhängigkeit der Prognose von der Intensität der regionären Metastasierung. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 3, 193 (1979)

Funk., N.: Das chirurgisch und kombiniert chirurgisch-radiologisch behandelte Plattenepithelkarzinom der Lippen und der Mundhöhle. Inaugural-Dissertation, München(1983)

Ganz, H.: Grundsätzliches zur intraarteriellen Infusionsbehandlung maligner Tumoren mit Cytostatica über die Arteria carotis externa. H.N.O. 16,65 (1968)

Grimm, G.: Geschwülste im Mund- und Kieferbereich. In: Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde Bd.2, S.267, Hrsg. von N. Schwenzer und G.Grimm. Thieme, Stuttgart (1981)

Hudec, M.: Zur Methodik der statistischen Auswertung medizinischer Daten. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 4, 60 (1980)

- Höltje, W.J., und Burkhardt, A.: Gefäßschäden durch Bleomycin nach Perfusionsbehandlung von Mundhöhlenkarzinomen. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 1, 8 (1977)
- Ichikawa, T., Matsuda, A., Miyamoto, K., Tsubesaki, M., Kaihara, T., Sakamoto, K., und Umezawa, H.: Biological studies on bleomycin A., J.Antibiot. A 20, 149 (1967)
- Ichikawa, T.: Bleomycin, a new antitumor, antibiotic (as a specific agent against the squamous cell carcinoma). J.Jap. med.Ass. 61, 487 (1969)
- Ischizuka, M., Takayama, H., Takeuchi, T., und Umezawa, H.: Activity and toxicity of Bleomycin. J.Antibiot. (Tokio) 20, 15 (1967)
- Jørgensen, J.: Dose schedules in bleomycin treatment. Europ. J.Cancer 8, 93 (1972)
- Karnofsky, D.A.: Meaningful clinical classification of therapeutic responses to anticancer drugs. Clin.Pharmacol. Ther. 2, 709 (1961)
- Klopp, C.T., Alford, T.C., Bateman, J., Berry, N.G., und Winship, T.: Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl-bis amine-hydrochloride; preliminary report. Ann.Surg.132, 881 (1950)
- Koch, H.: Karzinome der Mundhöhle, Westdtsh.Verlag, Opladen (1974)
- Lokich, J., und Frei, E.: Phase II Study of Concurrent Methotrexate and Bleomycin Chemotherapy. Cancer Res. 34, 2240 (1974)

- Lübbe, H., Schüle, H., Kehrer, F., und Kraus, B.: Kombinationstherapie Operation-Bleomycin beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle. Fortschr.Kiefer- und Gesichtschir. 21, 218 (1976)
- Mendelson, B.C., Woods, J.E. und Beahrs, O.H.: Neck dissection in the treatment of Carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue. Surg. Gynec.Obstet. 143, 75 (1976)
- Müller, W.E.G., Yamazaki, R.K., und Zahn, R.K.: Action of Bleomycin on DNA and RNA. Eur.J.Biochem.31, 518 (1972)
- Ohno, R., Nishikawa, K., Kawashima, R., Hirano, M., Miura, M., Yamada, K., und etani, T.: Lack of immuno suppressive effect of Bleomycin on the perimary response of mice to sheep red blood cells. Gann 62, 267 (1971)
- Oka, S.: Peplomycin. Beitr.Onkol.12, 209, Karger, Basel (1982)
- Pindborg, J. J.: Oral cancer from an international point of view. J.Canad.dent.Ass.31, 219 (1965)
- Pindborg, J.J.: Oral Cancer and Precancer. John Wright u. Sons Ltd., Bristol (1980)
- Platz, H., und Garantziotis,J.: Zur Überlebenszeit von inoperablen Karzinomen im Mundhöhlen- und Kieferbereich nach kombinierter Behandlung mit Bleomycin, Methotrexate und Kobalt 60. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichtschir. 3, 55 (1979)
- Platz, H., et al.: Kritische Beurteilung der T-Klassifizierung von Karzinomen der Mundhöhle nach den Regeln der UICC von 1978. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 4,4 (1980)

- Platz, H., et al.: Jahresbericht 1981 der Arbeitsgruppe für Mundhöhlenkarzinome. Linz (1981)
- Platz, H., et al.: Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Die prognostische Relevanz verschiedener Faktoren zum Zeitpunkt der Erstaufnahme des Patienten. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir. 6, 185 (1982a)
- Platz, H., et al.: Retrospektive DÖSAK-Studie über Karzinome der Mundhöhle. Analyse verschiedener prätherapeutischer Klassifizieren. Dtsch.Z.Mund-Kiefer-Gesichts-Chir, 6, 5 (1982b)
- Platz, H., Fries, R., und Hudec, M.: Therapieabhängiger Prognoseindex TPI für Karzinome der Lippen, der Mundhöhle und des Oropharynx. DÖSAK, Linz-Wien (1982c)
- Rehrmann, A.: Unterkieferresektion und Lymphknotenausräumung Dtsch.zahnärztl.Z. 6, 1173 (1951)
- Rehrmann, A., Scheunemann, H., und Hausamen, J.-E.: Die Chirurgie des Unterkieferkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Ausräumung der regionären Lymphknoten. Fortschr.Kiefer- und Gesichtschir. 13, 56 (1968)
- Rygaard, J., und Hansen, H.S.: The Place of Bleomycin in the Treatment of Highly Differentiated Squamous Cell Cancer either Alone or in Combination with Irradiation. Proc. biochem.Pharmacol. 11, 205 (1976)
- Schlegel, D.: Experimentelle Studien zur lokalen Chemotherapie des Mundhöhlenkarzinoms. Fortschr.Kiefer- und Gesichtschir., 13, 39 (1968)
- Schlegel, D.: Ätiologie und Epidemiologie des Mundhöhlenkarzinoms. Zahnärztl.Praxis 24, 653 (1973)

- Schlegel, D., Winter, W.: Die Tumoren im Bereich der Mundhöhle und der Kiefer. In: Praxis der Zahnheilkunde. Hrsg. von D.Haunfelder, L.Hupfau, W.Ketterl und G.Schmuth Urban u. Schwarzenberg, München (1982)
- Schmidseder, R.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Diagnostik und Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle. Habil-Schrift, Berlin (1981)
- Spiessl, B.: Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, Thieme, Stuttgart (1966)
- Spiessl, B.: Stadieneinteilung des Mundhöhlenkarzinoms. Fortschr.Kiefer- und Gesichtschir. 13, 9 (1968)
- Spiessl, B., et al. - DÖSAK -: Eine klinische Untersuchung zur Wertbestimmung der TNM-Klassifikation des Mundhöhlenkarzinoms. Dtsch.zahnärztl.Z. 28, 844 (1973)
- Sullivan, R.D., Miller, E., und Sykes, M.P.: Antimetabolite-metabolite combination cancer chemotherapy; effects of intraarterial methotrexate-intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer. Cancer 12, 1248 (1959)
- Suzuki, H., Nagai, K., Yamaki, H., Tanaka, N., und Umezawa, H.: Mechanism of action of bleomycin. J.Antibiot. A 21, 379 (1968)
- Umezawa, H., Maeda, K., Takeuchi, T., und Okami, Y.: New Antibiotics, Bleomycin A und B. J.Antibiot. A 19, 200 (1966)
- Umezawa, H., Takeuchi, T., Hori, S., Sawa, T., Ishizuka, M., Ichikawa, T., und Komai, T.: Studies on the mechanism of antitumor effect of bleomycin on squamous cell carcinoma. J.Antibiot. (Tokio) A 25, 409 (1972)

- Umezawa, H.: Chemie und Wirkungsweise von Bleomycin. In:
W.Wilmanns: Bleomycin-Experimentelle Grundlagen und erste klinische Ergebnisse. Ahnen, Laupheim (1975)
- Umezawa, H.: Grußadresse. In: Wirkung und Nebenwirkungen von Bleomycin. Beitr. Onkol. 12, 1 (1982)
- Union internationale contre le cancer (U.I.C.C.): Über die klinische Stadieneinteilung und Mitteilung von Behandlungsergebnissen bei malignen Tumoren der Mamma. Zbl. Chir. 85, 185 (1960)
- Union internationale contre le cancer (U.I.C.C.): T.N.M. General Rules. Second Edition, Genf (1974)
- Union internationale contre le cancer (U.I.C.C.): TNM. Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1976)
- Union internationale contre le cancer (U.I.C.C.): TNM. Geneva (1978)
- Waterhouse J., Muir, C., Correa, P. et al.: Cancer Incidence in Five Continents, Vol.III, International Agency of Research on Cancer, Lyon (1976)
- Yamaki, H., Tanaka, N., und Umezawa, H.: Effects of several tumor-inhibitory antibiotics on immunological response. J.Antibiot. 22, 315 (1969)

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. Dr. D.Schlegel danke ich
herzlich für die Überlassung des Themas
und seine großzügige Unterstützung in jeg-
licher Hinsicht.

Danken möchte ich auch Herrn Oberarzt
Dr.Klaus Ackermann für seine engagierte
Arbeit "am Computer" sowie meinem Kollegen
Dr.N.Funk für seine Hilfe bei der Durchsicht
der Krankengeschichten.

Mein Dank gilt nicht zuletzt der gesamten
Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie,
in der ich über 3 Jahre tätig sein durfte.

Lebenslauf

Geboren am 10. Juli 1949 in Neumarkt/St. Veit als Sohn von
Paul und Edith Brückl,
1968 Reifeprüfung am naturwissenschaftlichen Hans-Leinberger-
Gymnasium in Landshut,
Von 1968 bis 1974 Studium der Zahnheilkunde an der Universi-
tät München,
Von 1970 bis 1976 Studium der Medizin,
Im Juni 1976 zahnärztliche Promotion,
Von September 1976 bis August 1977 Medizinalassistentenzeit,
Von November 1977 bis Oktober 1979 Bundeswehrkrankenhaus
München,
Von November 1979 bis Februar 1983 an der Klinik und Poli-
klinik für Kieferchirurgie der Universität München,
Am 30.04.1982 Heirat unter dem gemeinsamen Familiennamen
"FÜRG",
Am 4. Februar 1983 Gebietsbezeichnung Arzt für Mund-Kiefer-
Gesichtschirurgie.

Nikolaus Fürg

